Prof. dr hab. n. med. Mariola Pęczkowska

Narodowy Instytut Kardiologii im Kardynała Stefana Wyszyńskiego

Klinika Nadciśnienia Tętniczego

04-628 Warszawa ; Alpejska 42.

Warszawa 14.05.2024r

OPINIA PROMOTORA

dotycząca rozprawy doktorskiej **lek. Soni Konsek – Komorowskiej**

p.t.: „Powikłania kardiologiczne u chorych na nowotwór neuroendokrynny jelita cienkiego. Badanie retrospektywne".

Zakończona i zamknięta redakcyjnie rozprawa doktorska P.t. Powikłania kardiologiczne u chorych na nowotwór neuroendokrynny jelita cienkiego. Badanie retrospektywne" przedstawia bardzo ważne z klinicznego punktu widzenia zagadnienia dotyczące wielu aspektów postępowania z chorymi z guzem neuroendokrynnym dotyczących diagnostyki, leczenia oraz rokowania. Stanowi ona istotny wkład w zrozumienie biologii tych nowotworów, przebiegu klinicznego oraz podnosi naszą wiedze na temat czynników rokowniczych klinicznych oraz biochemicznych w rozwoju rakowiakowej choroby serca. Obejmuje ona cykl 3 publikacji o łącznym IF 11,1; punkty MNiSW 280.

Nowotwory neuroendokrynne (NEN) są najczęstszym typem guzów złośliwych jelita cienkiego, i jednocześnie ta lokalizacja jest najczęstszym miejscem ich występowania. Zmiany te aczkolwiek rzadkie w populacji ogólnej stanowią poważny problem zarówno dla lekarzy klinicystów jak i diagnostów. Objawy chorobowe NEN jelita cienkiego są często niecharakterystyczne i rozwijają się powoli, a rozpoznanie jest stawiane najczęściej w zaawansowanym stadium rozwoju procesu nowotworowego, z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych, najczęściej do wątroby. W przebiegu tych nowotworów, które posiadają aktywność hormonalną i wydzielających serotoninę może występować zespół rakowiaka (CS) i w konsekwencji rakowiakowa choroba serca (CHD), która najczęściej dotyczy zastawek „prawego serca" i prowadzi do objawów niewydolności prawokomorowej. Częstość występowania CHD u chorych z CS ocenia się na ok. 20-40%. Jak łatwo sobie wyobrazić zarówno leczenie jak i monitorowanie chorych z NEN i CHD stanowi duże wyzwanie kliniczne i wymaga współdziałania wielodyscyplinarnego zespołu lekarzy. Głównym celem przedstawionej pracy doktorskiej lek. Soni Konsek- Komorowskiej była identyfikacja czynników prognostycznych rozwoju zespołu rakowiaka i rakowiakowej choroby serca (CHD) oraz

analiza powikłań kardiologicznych u chorych na nowotwór neuroendokrynny jelita cienkiego. Badanie miało charakter retrospektywny i objęło 351 chorych z potwierdzonym w badaniu patomorfologicznym NEN jelita cienkiego. Ostatecznie do analizy włączono 275 chorych z NET G1 i NET G2 jelita cienkiego, którzy byli diagnozowani, leczeni, a następnie monitorowani pod względem przebiegu choroby. U 108 chorych z NEN jelita cienkiego stwierdzono na podstawie obrazu klinicznego oraz badań dodatkowych zespół rakowiaka , u 28 pacjentów rakowiakową chorobę serca. U tych chorych dokonano analizy początkowych objawów klinicznych choroby (w tym zespołu rakowiaka i rakowiakowej choroby serca) oraz wyników badań dodatkowych obejmujących badania laboratoryjne, obrazowe i radioizotopowe. Rakowiakowa choroba serca jest poważnym powikłaniem zespołu rakowiaka i jest związana z większą śmiertelnością oraz ogólnym pogorszeniem rokowania w porównaniu z pacjentami bez CHD. Doktorantka przeanalizowała potencjalne czynniki prognostyczne, które mogą mieć wpływ na czas całkowitego przeżycia (OS) u pacjentów z CHD.

Jednym z najważniejszych osiągnięć pracy doktorskiej lek. Soni Konsek-Komorowskiej jest wykazanie że resekcja guza pierwotnego jest jednym z kilku ważnych czynników poprawiających OS w grupie chorych z CHD. Korzystny wpływ resekcji guza pierwotnego w chorobie przerzutowej u chorych z SI-NET niezależnie od występowania choroby rakowiakowej serca jest dobrze udokumentowany i może być związany ze zmniejszoną syntezą substancji wazoaktywnych oraz zmniejszeniem potencjalnych śmiertelnych konsekwencji, w tym niedrożności jelit z powodu nadmiernego rozrostu guza.

Po raz pierwszy jednak Doktorantka wykazała, że resekcja guza pierwotnego jest jednym z kilku czynników poprawiających OS w wyselekcjonowanej grupie chorych z CHD, co można tłumaczyć faktem, że usunięcie guza pierwotnego oznacza mniejszy potencjał przerzutowy nowotworu i tym samym mniejszą aktywność hormonalną. Wniosek ten jest bardzo ważny klinicznie , szczególnie w kontekście opublikowanej w 2020r pracy Polcz i wsp w której przeprowadzono analizę 4076 chorych z NEN zarówno z CHD jak i bez i zaobserwowano tendencję do preferowania leczenia zachowawczego analogami somatostatyny i unikania resekcji ogniska pierwotnego. Oczywiście retrospektywny charakter badania i mała liczba badanych są tutaj ograniczeniem i nie pozwalają na stworzenie w chwili obecnej jednoznacznych rekomendacji postępowania, jednak otwierają drogę do dalszych badań.

W przeciwieństwie do doniesień wskazujących , że operacja kardiochirurgiczna może zwiększyć OS u osób z objawową ciężką wadą zastawki prawego serca, Doktorantka nie wykazała istotnej różnicy w OS u chorych poddanych lub nie leczeniu kardiochirurgicznemu.

Analiza biomarkerów przydatnych do przewidywania rokowania pacjentka, odpowiedzi na leczenie oraz nawrotu bądź progresji choroby takich jak chromogranina A (CgA) oraz kwas 5-hydroksyindolooctowy wykazała, że podwyższone stężenie CgA wiąże się z gorszym OS u chorych z

NEN, a wstępne i sekwencyjne pomiary CgA w surowicy są użytecznym narzędziem prognostycznym w przewidywaniu progresji zespołu rakowiaka do choroby rakowiakowej serca.

Poza publikacjami składającymi się na pracę doktorską, lek. Sonia Konsek-Komorowska jest współautorką 13 innych publikacji o łącznym IF 9,51 i punktacji MNiSW 402. Warto zaznaczyć, że w 9 jest pierwszym autorem. Jest również autorem licznych doniesień i wystąpień naukowych.

Podsumowując: Praca doktorska lek. Soni Konsek – Komorowskiej znacząco podnosi poziom wiedzy na temat kardiologicznych powikłań u chorych na nowotwór neuroendokrynny jelita cienkiego i stawia nowe wyzwania dla przyszłych badań. Jej dorobek zawodowy i naukowy uważam za znaczący i rokujący nadzieję na dalszy rozwój. Jej starannie zaplanowana i zrealizowana praca doktorska obejmująca imponujący jak na tak rzadką chorobę materiał badawczy pozwoliła na uzyskanie ciekawych i oryginalnych wyników, mających istotny wymiar poznawczy i praktyczny. Dlatego zwracam się do Rady Wydziału Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie z wnioskiem i prośbą o dopuszczenie lek. Soni Konsek- Komorowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

M. Pęksowska